

Les infections  
urinaires  
masculines

P.2

Cotrimoxazole,  
gare à  
l'association  
aux IEC ou  
ARA2 !

P.3

Ces maux qui  
pourraient  
faire mal au  
paracétamol !

P.3

Les  
médicaments  
feront -ils un  
jour le poids  
contre  
l'obésité ?

P.4

Grossesse et  
médicaments  
dans les  
maladies  
chroniques

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

## Editorial

Marie-Laure Laroche

Nous sommes inondés d'informations brutes qui vantent les effets bénéfiques d'un nouveau produit ! Exemple : « un immunodépresseur (sirolimus) diminuerait l'obésité chez les personnes âgées »... plus exactement le rat âgé ! Il reste bien des étapes avant l'utilisation chez l'Homme notamment au vu des risques qu'elle peut induire (hyperglycémie, infection, cancer, *etc.*). Et par ailleurs, nous sommes inondés d'informations qui dénoncent les risques des médicaments - exemple dans ce bulletin avec le paracétamol... Que penser de tout cela ?

Il convient de prendre le temps nécessaire, mais non infini, pour l'analyse et la réflexion, puis la décision ! Sachons également prendre du recul, être critique, mais aussi accepter les décisions prises pour améliorer la sécurité des soins des malades et nos pratiques.

En attendant, respirez à pleins poumons, plongez la tête sous l'eau (surtout en cas de canicule), prenez de la hauteur et profitez des vacances.

Bonne lecture, bon été à tous !

## L'énigme du mois

Madame X, 52 ans est traitée depuis 4 mois par Peginterféron alfa-2b et ribavirine pour une hépatite C. Devant un tableau de syndrome dépressif, elle a commencé un traitement par fluoxétine 20 mg/j depuis 6 semaines. Elle signale depuis 1 mois, la survenue d'hématomes au niveau des membres en l'absence de tout traumatisme. La numération formule sanguine est normale, il n'y pas de thrombopénie, le TCA et le TP sont normaux.

Qu'en pensez-vous ?

Hélène Géniaux



## Les infections urinaires masculines

David Charrière (externe en médecine), Hélène Géniaux

*Un homme de 77 ans, coronarien et diabétique de type 2 présente depuis plusieurs mois une langue noire villeuse et des troubles de l'alimentation. Le prélèvement met en évidence une candidose à *Candida krusei*. Dans son traitement, on note la prescription de fosfomycine trométamol (MONURIL) un sachet par semaine depuis 4 ans pour la prévention d'une cystite...*

Dans ce contexte, nous vous proposons une synthèse des recommandations actuelles pour le traitement des infections urinaires chez l'homme.

Les infections urinaires sont rares chez l'homme de moins de 50 ans alors qu'elles sont fréquentes chez la femme. Chez l'homme, toute infection urinaire est par définition compliquée, la cystite n'existe pas, une atteinte prostatique ne peut pas être exclue.

### Diagnostic

Les infections urinaires masculines sont hétérogènes, allant des formes pauci-symptomatiques jusqu'au choc septique. Actuellement la bandelette urinaire (BU) est conseillée à la phase initiale du diagnostic, elle possède une forte valeur prédictive positive (>85 %) mais l'ECBU devra systématiquement être réalisé avant toute antibiothérapie. Les hémocultures ne sont recommandées qu'en cas de fièvre, avant toute antibiothérapie.

### Traitement

Une prise en charge ambulatoire est possible sauf en cas de signes de gravité (rétention aiguë d'urine, immunodépression grave, sepsis grave ou choc septique) ; le recours à l'hospitalisation est alors recommandé. Dans les formes peu symptomatiques, il est recommandé d'attendre les résultats de l'ECBU afin de commencer une antibiothérapie documentée. Pour une infection urinaire masculine fébrile (ou rétention aiguë d'urines ou immunodépression grave), en raison des risques de complication, l'antibiothérapie doit débuter dès le prélèvement de l'ECBU sans en attendre les résultats. L'antibiothérapie probabiliste recommandée est dans la majorité des cas :

Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine ) ou C3G (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération) par voie parentérale (céfotaxime, ceftriaxone).

En cas de sepsis grave, l'association fluoroquinolones (ou C3G parentérale) + amikacine (a pendant 1 à 3 jours est recommandée en première intention.

Les fluoroquinolones sont les molécules de référence pour le traitement des infections urinaires masculines. Leur diffusion prostatique est excellente et leur efficacité sur souche sensible bien démontrée. Le profil d'effets indésirables des fluoroquinolones comporte notamment des tendinopathies, des photo-sensibilisations, des troubles neuro-psychiques et des troubles du rythme et de la conduction cardiaque qu'il convient de surveiller attentivement notamment chez les patients présentant des facteurs de risques.

Enfin, il faut se méfier d'un risque aggravé d'antibio-résistance en cas d'exposition à cette classe antibiotique dans les 6 mois antérieurs. Lorsque les fluoroquinolones ne peuvent pas être utilisées, le choix est guidé par l'antibiogramme.

### Durée

Une durée de traitement minimale de 14 jours est recommandée pour les infections traitées par fluoroquinolones. Une durée de traitement d'au moins 21 jours doit être discutée en cas de facteurs de risque de complication ou lorsque le traitement ne fait pas appel à des fluoroquinolones.

L'ECBU de contrôle n'est recommandé qu'en cas d'évolution défavorable au-delà de 72 h malgré une antibiothérapie adaptée.

Une échographie des voies urinaires et une consultation d'urologie sont recommandées dès le deuxième épisode ou si une anomalie des voies urinaires est suspectée.

### Bon à savoir

Le cotrimoxazole ou triméthoprime - sulfaméthoxazole, est une possibilité à côté des fluoroquinolones pour les infections urinaires masculines dues à une bactérie sensible.

Le céfixime, l'amoxicilline - acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol et la nitrofurantoïne n'ont pas de place dans le traitement des infections urinaires masculines en relais ou en traitement probabiliste en raison d'une diffusion prostatique insuffisante.

Enfin, il n'y a pas d'intérêt démontré à un traitement antibiotique préventif de l'infection urinaire chez l'homme.

### Références

- (1) *Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte* », [actualisation des recommandations, SPILF \(Société de pathologie infectieuse de langue française\), juin 2014.](#)

## Cotrimoxazole, gare à l'association aux IEC ou ARA2 !

Hélène Géniaux

Le cotrimoxazole est un anti-infectieux largement prescrit (infections broncho-pulmonaire, ORL, urinaire, etc.). Il associe deux antibiotiques : le sulfaméthoxazole, sulfamide antibactérien, au triméthoprime dont la structure et la pharmacologie sont proches de celles de l'amiloride, un diurétique épargneur de potassium. Le cotrimoxazole est bien connu pour être à l'origine d'hyperkaliémie : 6 % des patients traités développent une hyperkaliémie franche (> 5,4 mmol/L) et 80 % présentent une élévation de la kaliémie de plus de 0,36 mmol/L au cours du traitement (1). Ces hyperkaliémies parfois sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ou ARAII) sont également pourvoyeurs d'augmentation de la kaliémie chez environ 10 % des patients traités et le risque d'hyperkaliémie est majoré chez les patients dont le traitement comporte plusieurs médicaments susceptibles de modifier la kaliémie (2).

Une récente étude cas-témoins parue dans le BMJ (3) met en évidence, chez des patients âgés de 66 ans et plus traités par IEC ou sartans, une augmentation du risque de décès par mort subite après la mise en place d'un traitement par cotrimoxazole. Cette étude rétrospective sur une période de 17 ans, réalisée à partir de bases de données d'hospitalisation et de prescriptions médicamenteuses canadiennes avait pour objectif d'évaluer le rôle du cotrimoxazole dans la survenue de mort subite, chez des patients traités par IEC ou sartans. Sur 1 601 542 patients identifiés, 39 879 soit 2,5 % étaient décédés de mort subite. Les auteurs ont comparé le risque de mort subite entre les différentes molécules (cotrimoxazole, amoxicilline, ciprofloxacine, norfloxacine, nitrofurantoïne), 7 et 14 jours après l'introduction de l'antibiothérapie. Le risque de mort subite chez les patients traités par cotrimoxazole était significativement supérieur à celui des patients traités par amoxicilline (groupe de référence). Ce risque était augmenté d'environ 40 % (OR : 1,38 [IC 95% (1,09-1,76)]) et de 54 % (OR : 1,54 [IC 95% (1,29-1,84)]) respectivement pour les délais de 7 et 14 jours après le début du traitement par cotrimoxazole.

En pratique, il faut éviter la prescription de cotrimoxazole chez un patients traité par IEC ou sartans; si le recours à cet anti-infectieux s'avère indispensable, il nécessite alors une surveillance étroite de la kaliémie !

### Références

- (1) Alappan R et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in outpatients: is hyperkalemia a significant problem? *Am J Nephrol.* 1999; 19 : 389-94.
- (2) Palmer BF et al. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004 ; 351: 585-92.
- (3) Fralick M et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ.* 2014 ; 30 : 349

## Ces maux qui pourraient faire mal au paracétamol !

Marie-Laure Laroche

Le paracétamol, si facilement prescrit et utilisé en automédication, se voit affligé de nombreux problèmes ces derniers temps. Il est considéré depuis toujours comme un médicament avec peu d'effets indésirables et utilisable dans toutes circonstances (grossesse, enfant, personne âgée, insuffisant rénal,...). Le risque le plus grave, connu de tous, est son hépatotoxicité en cas de surdosage.

Mais de récentes études épidémiologiques font un lien possible entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et la survenue de troubles du spectre autistique, de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (1,2). D'autres études évoquent la survenue d'asthme chez l'enfant traité par paracétamol (2).

Une récente revue de la littérature d'études observationnelles indique qu'une utilisation de paracétamol à forte dose et de manière prolongée augmenterait le risque d'ulcères gastro-duodénaux et de leurs complications hémorragiques, diminuerait d'au moins 30% la filtration glomérulaire et augmenterait le nombre d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, HTA) (3). Bien que le mécanisme d'action du paracétamol ne soit pas encore élucidé, on sait toutefois que ce produit agit sur les cyclooxygénases, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il n'est donc pas surprenant de retrouver ce type d'effets indésirables.

Quoi qu'il en soit, le risque des médicaments alternatifs au paracétamol n'est pas moindre. Au vu de la très large utilisation de ce médicament, depuis de nombreuses années, si inquiétude il y avait lieu d'avoir, elle aurait été soulevée depuis longtemps. Comme tout médicament, son utilisation raisonnable, à la bonne dose et pendant la bonne durée, conditionne sa sécurité et donc sa mise à disposition auprès des malades.

### Références

- (1) Liew Z et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediat* 2014 ;168 :313-320.
- (2) Becker KG et al. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Med Hypotheses* 2010;74:7-11.
- (3) Roberts E et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015.

## Les médicaments feront-ils un jour le poids contre l'obésité ?

Marie-Laure Laroche

Le surpoids et l'obésité sont certainement l'un des défis de Santé Publique les plus importants du XXIème siècle. On a pu voir de nombreux médicaments utilisés dans l'indication de la perte de poids, sans réel grand succès et parfois avec des risques non négligeables.

A ce jour, un seul médicament (excepté les mucilages) reste disponible sur le marché pour les prescripteurs : l'orlistat (XENICAL). Ce bloqueur des lipases pancréatiques limite l'absorption intestinale des graisses de l'alimentation mais a pour inconvénient d'entraîner une intolérance digestive (flatulences, stéathorée).

Il y a eu quelques médicaments avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de la perte de poids : ACOMPLIA (rimonabant, agoniste inverse des récepteurs cannabinoïdes), SIBUTRAL (sibutramine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, structurellement proche des amphétamines). Mais en raison de leurs effets indésirables graves pour une efficacité toutefois relative, ces produits ont été retirés du marché. D'autres produits n'ont pas obtenu l'AMM en Europe : QSIVA (phentermine+topiramate), BELVIQ (lorcaserine), pour des raisons de sécurité évidentes car tous deux sont des amphétamines. Mais étonnement, le MYSIMBA (naltrexone+bupropion) a obtenu cette clef lui ouvrant le marché européen. A juste titre, l'ANSM s'est opposée à cette AMM car le bupropion, appelé aussi amfébutamone, n'est rien d'autre qu'une amphétamine. Depuis très longtemps les amphétamines sont connues pour leur effet anorexigène, utilisées à cette fin par de nombreuses personnes, de manière officielle (médicaments souvent autorisés aux Etats-Unis) ou de manière détournée. La France a été particulièrement ébranlée par le mésusage du MEDIATOR (benflurorex). Des années avant, d'autres dérivés amphétaminiques avaient déjà été retirés du marché (ISOMERIDE) ou bien utilisés dans des préparations magistrales. Que dire aussi du détournement des hormones thyroïdiennes et plus récemment de la mise en garde pour le baclofène. Enfin, le dernier produit qui vient d'obtenir une AMM européenne est un antidiabétique de la famille des analogues des GLP-1, le liraglutide (SAXENDA). Pour rappel, cette classe pharmacologique a fait l'objet d'une alerte sur le risque de pancréatite. A suivre.

Malgré de nombreuses tentatives, les médicaments pour la perte de poids n'ont pas apporté la solution idéale avec un profil de bénéfice/risque acceptable. Il est certain que les usages détournés de certaines substances entraînent des risques inconsidérés pour les individus. Il faut rappeler que tout médicament, quel qu'il soit, dans l'indication de la perte de poids doit toujours être accompagné d'un régime hypocalorique et d'exercices physiques. Et c'est peut-être là qu'il faut axer nos efforts, car il s'agit du point de départ d'obésité, de ce trouble qui touche notre société sédentaire.

## Grossesse et médicaments dans les maladies chroniques

Anne Coubret

Au cours de la grossesse, la poursuite d'un traitement médicamenteux est souvent source d'inquiétudes. Dans le cas du traitement d'une pathologie chronique, on trouve 2 situations :

- la grossesse est programmée et le traitement est planifié,
- la grossesse n'est pas programmée et le traitement n'est pas planifié.

Il est essentiel pour le prescripteur de raisonner en termes de « femme en âge de procréer » et d'instaurer si possible un traitement compatible avec la grossesse ou le moins délétère possible pour l'embryon et le fœtus avant que la femme n'envisage une grossesse (exemple du valproate de sodium et ses sels).

En cours de traitement, si la grossesse est programmée, le prescripteur doit se poser la question de la nécessité de la poursuite ou de la modification du traitement :

- le médicament est-il réellement indispensable (ex : traitement de fond de la migraine) ?
- existe-t-il un risque vital pour la mère et/ou l'enfant lié à l'absence de traitement (ex : valve cardiaque) ?
- la modification du traitement risque-t-elle d'entraîner un déséquilibre maternel qui pourrait être plus à risque pour le futur enfant que le médicament lui-même (ex : dépression) ?
- une fenêtre thérapeutique pendant la période à risque concernée par le médicament est-elle envisageable (exemple : troubles bipolaires et lithium) ? ou pendant toute la grossesse (ex : sclérose en plaques)
- le désagrément de la maladie est-il supportable pour la mère (ex : rhinite allergique) ?

Lorsque la grossesse n'est pas programmée, il ne faut pas interrompre brutalement un traitement chronique. Il faut rapidement évaluer la balance bénéfice/risque de ce traitement pour la mère et le futur enfant et prendre alors la décision de l'arrêt définitif du traitement ou de sa poursuite, de sa modification ou de sa substitution. Les mêmes questions que celles déjà citées se poseront alors. Aussi, en fonction de la date de découverte de la grossesse et des résultats des échographies, un risque malformatif potentiel lié au traitement en cours pourra être écarté et ce traitement poursuivi.

La question de la poursuite ou de l'interruption de la grossesse au motif du risque pris pour le futur enfant ou au motif maternel sera aussi soulevée. Dans la réalité, très peu d'expositions médicamenteuses en cours de grossesse justifient l'interruption de celle-ci.

Enfin, de même pour les hommes, il faut anticiper un désir de paternité et donc choisir si possible un traitement qui n'entraîne pas de troubles de la fertilité. Si un tel traitement est indispensable pour le patient, une autoconservation de sperme avant la mise en route d'un traitement est alors à prévoir.

Dans tous les cas, si vous avez une interrogation sur la conduite à tenir, contacter le centre de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de votre région.

## RÉPONSE AU

### Petit problème de pharmacovigilance de mai 2015

#### QUESTION :

Est-il logique et du coup licite d'associer un sulfamide hypoglycémiant et un glinide dans le diabète de type 2 ?

#### REPOSE :

Le diabète de type 2 se traite en première intention par des mesures hygiéno-diététiques associées à la pratique d'une activité physique modérée dans le but d'obtenir une hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\leq 7\%$ . Si cet objectif glycémique n'est pas atteint avec le traitement de 1<sup>ère</sup> intention qu'est la metformine, ou si celle-ci est mal tolérée, elle peut être remplacée par un sulfamide hypoglycémiant (gliclazide, glibenclamide, glimépiride, glipizide) ou par un glinide (répaglinide). Les sulfamides sont des insulinosécréteurs à action pancréatique. Ils se fixent sur les récepteurs SUR (*sulfonylurea receptor*) des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas et stimulent ainsi la production d'insuline.

Le répaglinide est également un insulinosécréteur qui provoque un influx de calcium dans les cellules  $\beta$  pancréatiques stimulant l'exocytose d'insuline.

Par ces mécanismes d'action très proches, les sulfamides hypoglycémiant et les glinides exposent donc au même risque d'hypoglycémie sévère.

Une association sulfamide hypoglycémiant / glinide est par conséquent pharmacologiquement illogique et surtout dangereuse.

Claire Filloux



## NOUVEAU

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)



Centre régional de  
**PHARMACOVIGILANCE**  
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

## CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en santé  
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges  
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)